



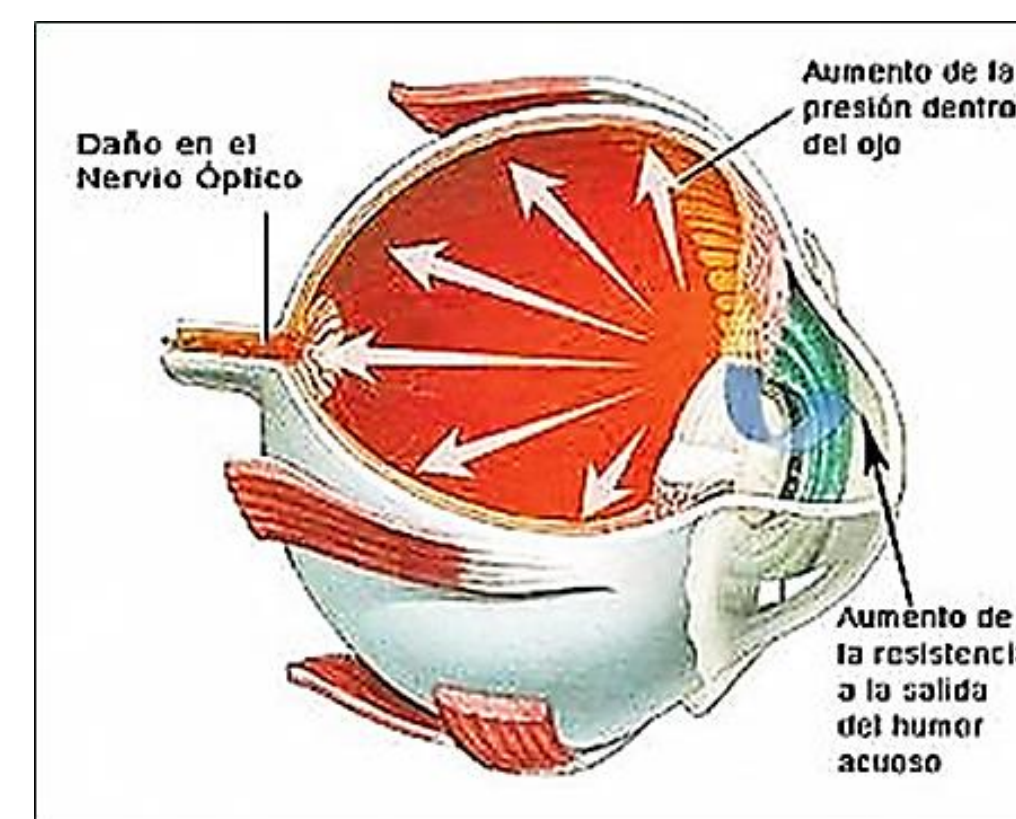
CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA. DISEÑO Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

Carla Lozano Llano

Facultad de Farmacia. Trabajo de Fin de Grado
Junio 2017

GLAUCOMA

Se trata de una neuropatía óptica compuesta por un conjunto de afecciones oculares en la que se produce la destrucción del Nervio Óptico (NO). El glaucoma implica disminución de tejido neural, activación de las células gliales (astrocitos), remodelación de tejidos (aumento de metaloproteinasas de matriz extracelular [MMPs] sobre todo de la MMP-9), variación en el número de linfocitos, desórdenes en el citoesqueleto y cambios en el riego sanguíneo. Es decir, se produce: **DAÑO EN LOS AXONES Y ACTIVACIÓN DE LOS ASTROCITOS**



RELACIÓN DEL RECEPTOR CB₁ Y PGE₂ (PROSTANOIDES), ASÍ COMO DE LOS β- ADRENÉRGICOS EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DEL GLAUCOMA

Tratamiento farmacológico habitual

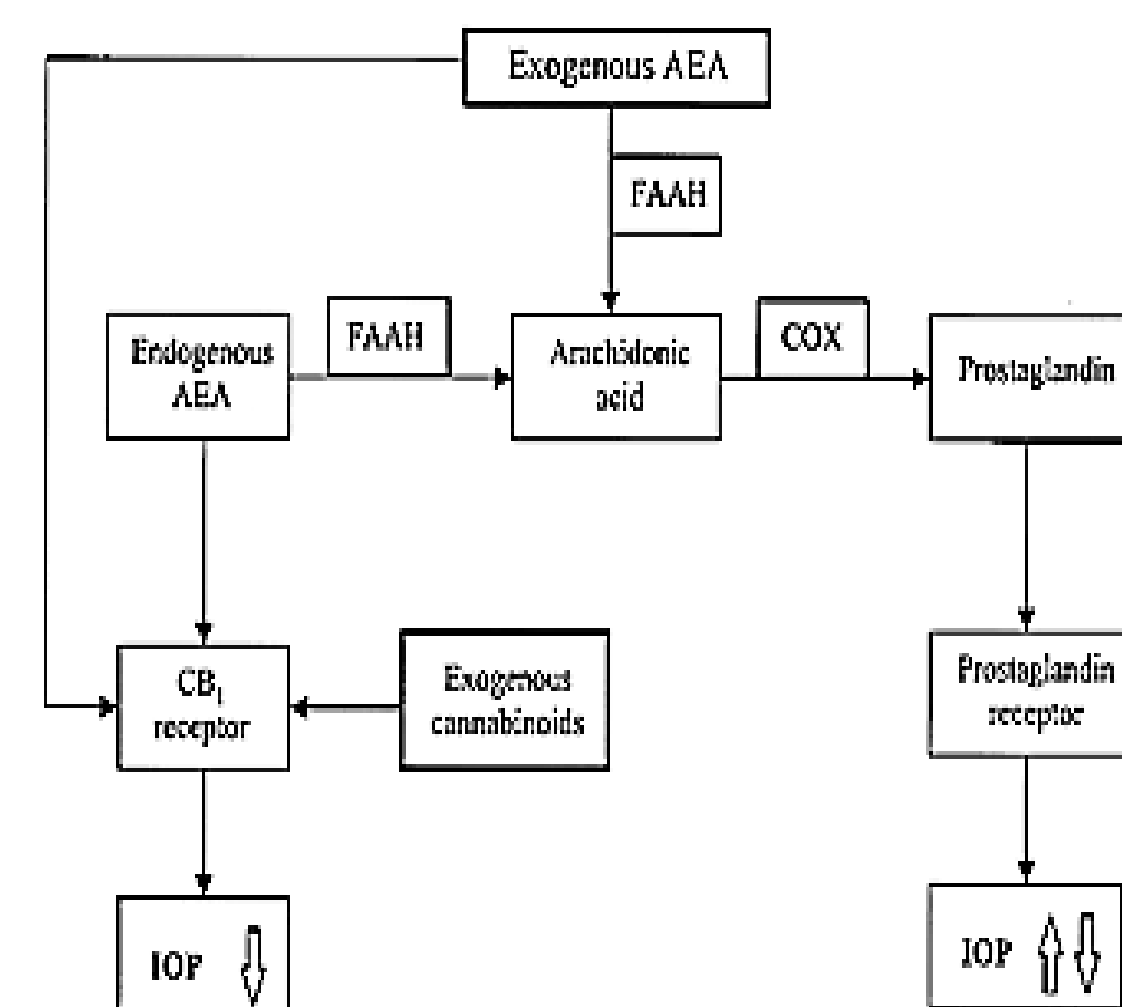
1. β-bloqueantes
2. Simpaticomiméticos
3. α-agonistas
4. Inhibidores de la anhidrasa carbónica
5. Los análogos de las prostaglandinas.

ANÁLOGOS DE PGs

- En el metabolismo de los endocannabinoides se producen PGs que pueden volver a ejercer acción hipotensora.
- Ambos ejercen su acción abriendo los canales BKCa y relajando la malla trabecular ocular.

β- ADRENÉRGICOS

- Los agonistas cannabinoides, por si solos, no reducen la PIO en ratones RAβ (-/-), es necesaria su presencia para que puedan ejercer su acción.
- Los cannabinoides reducen la PIO principalmente actuando como agentes simpaticolíticos indirectos, inhibiendo la liberación de norepinefrina (NE) dentro del ojo: efecto hipotensor ocular primario. Este mecanismo implica la presencia de receptores CB₁, catecolaminas y también de RAβs.
- Ambos se expresan en los tejidos implicados en cada uno de los procesos de producción y drenaje del humor acuoso



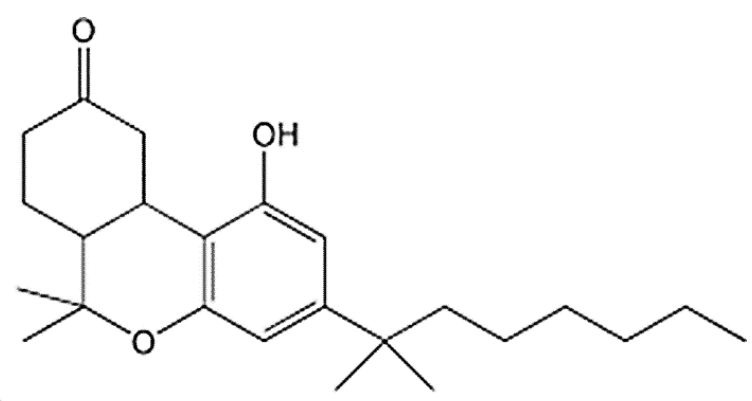
RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE POSIBLES FÁRMACOS

ANTI GLAUCOMA: PIRAZOLES

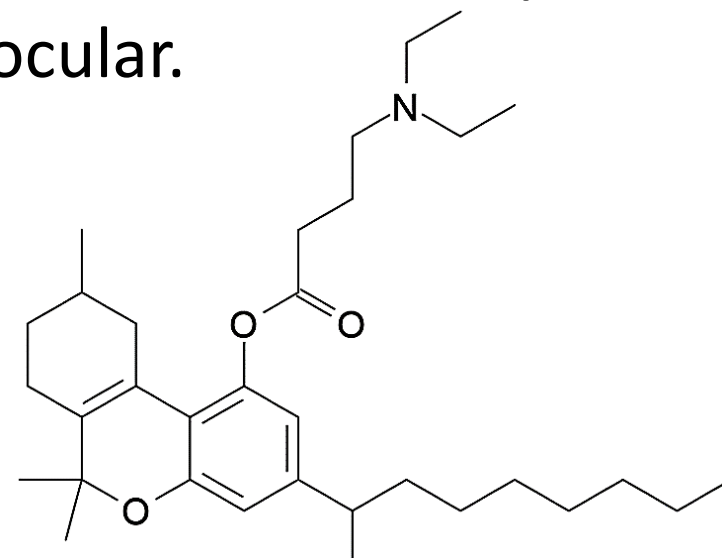
Los cannabinoides naturales suelen tener una estructura carbocíclica con 21 carbonos con tres anillos: ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno.

El conocimiento de las relaciones existentes entre la estructura y la actividad de los cannabinoides permite el diseño de compuestos análogos con actividades terapéuticas:

NABILONA carbono nueve tiene un grupo cetónico en lugar de un metilo, lo que le confiere efecto antiemético.

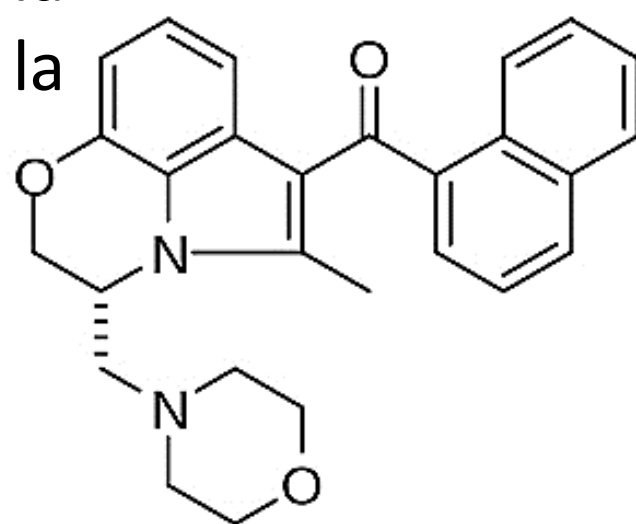


NABOCTATE grupo dietil-etilamino esterificado en el hidroxilo fenólico genera la reducción de la presión intraocular.



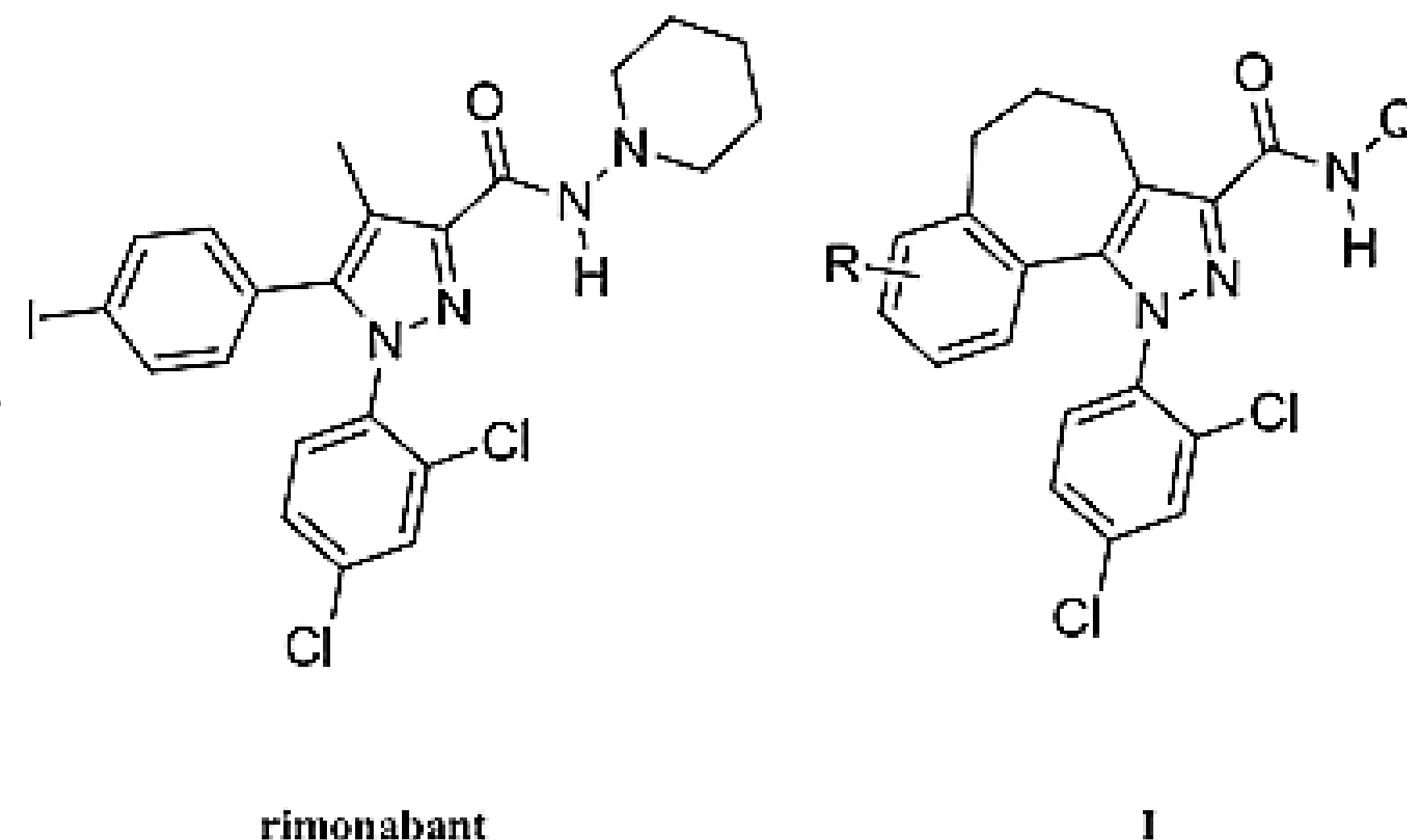
AMINOALQUILINDOLES no relacionados estructuralmente con los cannabinoides. Perfil farmacológico cannabimimético.

WIN-55212-2 se une al receptor de cannabinoides, inhibiendo la adenilato ciclasa: utilizado en la caracterización de RCB₁

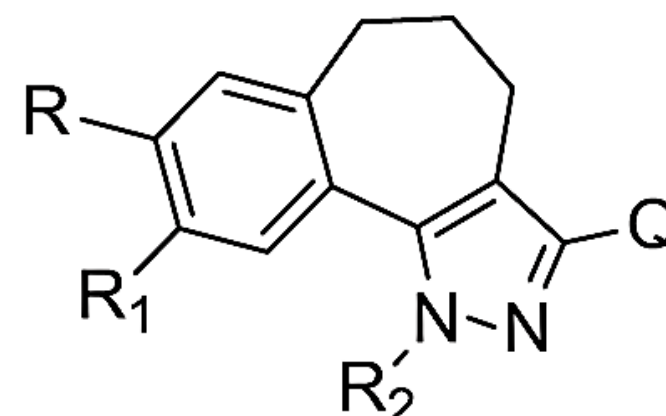


PIRAZOLES mayor actividad sobre receptores CB₁. Se han estudiado análogos para el tratamiento de la obesidad, deshabituación tabáquica y otras patologías mediadas por el receptor CB₁, como el glaucoma.

8 - Cloro - 1- (2', 4' - diclorofenil) - N - piperidin - 1 - il - 1,4,5,6 - tetrahydrobenzo [6,7] ciclohepta [1,2 - c] pirazol - carboxamida, análogo rígido del **Rimonabant** y producción de análogos:



Cambios en los diferentes radicales determinaron:



Duplicación de KiCB₁ al incluir espaciador de metileno entre el anillo de ciclohexilo y el grupo carboxamida en posición 3 del pirazol

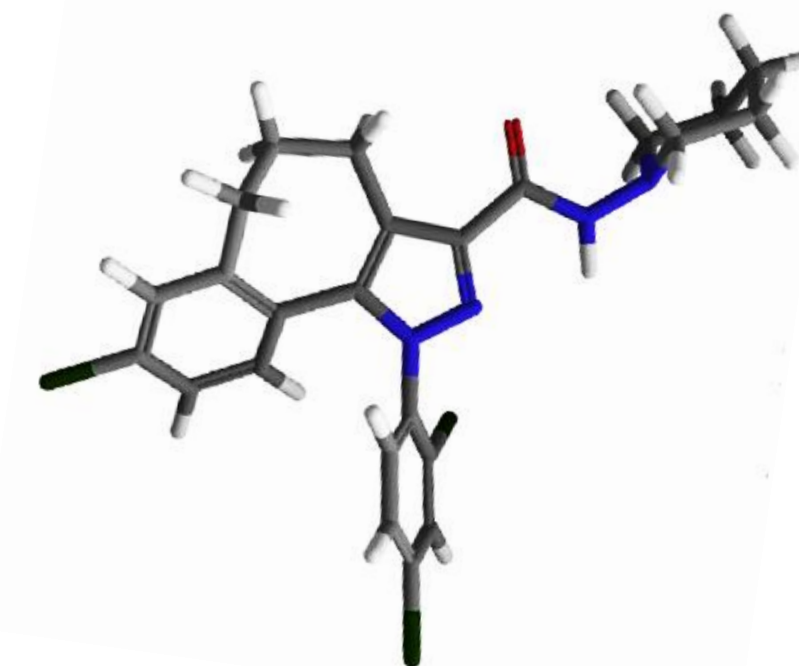
La mejor afinidad con RCB₁ al incluir el sustituyente voluminoso de myrtanil.

Disminución de la afinidad RCB₁ Al desplazar el cloruro de 8 a 9 de los derivados tricíclicos basados en myrtanil

Mejor selectividad RCB₁, con KiCB₂ / KiCB₁ = 38,24 al tener disponibles electrones del grupo ceto para formar enlaces de hidrógeno con el RCB₁.

CONFORMACIÓN

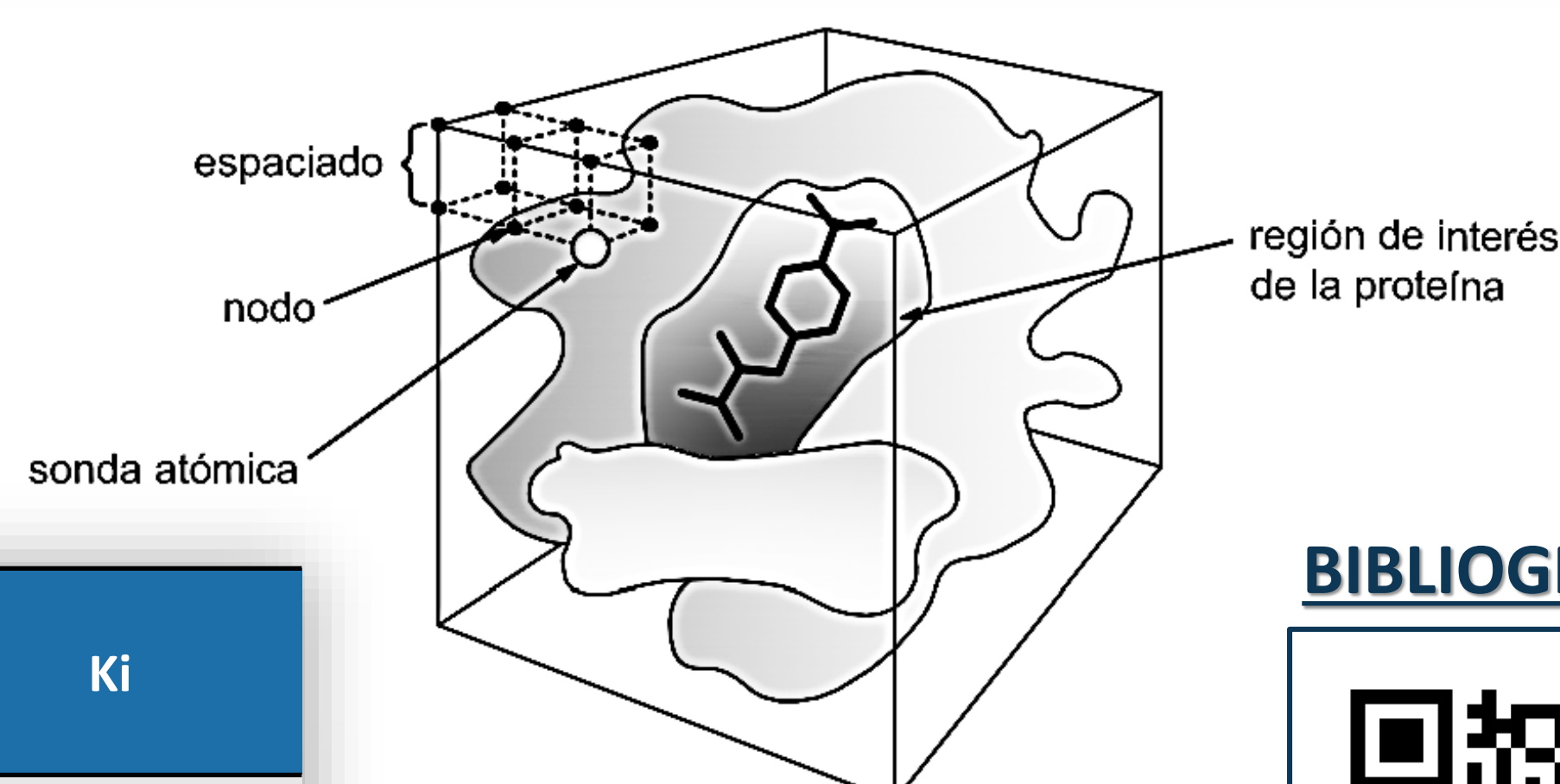
El estudio conformacional permitió determinar la orientación más favorable y es aquella en la que el compuesto **1** tiene el que el anillo de piperidina en conformación de silla, con el par de electrones de nitrógeno solitario y el grupo de oxígeno de la carboxamida apuntando en la dirección opuesta.



ESTUDIO DOCKING

Método que predice la conformación preferida de una molécula, al estar unida a otra, con el fin de formar un complejo estable. Permite predecir la fuerza de la asociación o la afinidad de enlace entre dos moléculas.

La interacción del ligando con el receptor cannabinoide está mediada por enlace de hidrógeno específico y por interacciones aromáticas entre la cadena principal del ligando y el sitio activo del receptor.



LIGANDO	PUENTE DE HIDROGENO	CONTACTO AR-AR	ENERGIA DE AFINIDAD	Ki
SR 141716A(CB ₁)	O(CO)-Lys 122N- Trp 209	Phe130,Phe198, Trp209,Trp286	-64,00	2.25.9
AM-630(CB ₂)	O-Thr114	Phe197	-39,72	31.2
SR144528(CB ₂)	N(1)-Ser165N(2)-Ser 165O(CO)- Ser161N(NH)-Val164	Trp172, Tyr190 Trp194, Phe197	-67,23	1.995.6

BIBLIOGRAFÍA

